



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : <b>C07D 471/08, A61K 31/551 // (C07D 471/08, 243:00, 221:00)</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/34279</b>
		(43) Date de publication internationale: 15 juin 2000 (15.06.00)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02975

(22) Date de dépôt international: 1er décembre 1999 (01.12.99)

(30) Données relatives à la priorité:  
98/15326 4 décembre 1998 (04.12.98) FR(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):  
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LOCHEAD, Alistair [GB/FR]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton (FR). JEGHAM, Samir [TN/FR]; 201, chemin de la Draille, F-34980 Montferrier sur Lez (FR). NEDELEC, Alain [FR/FR]; 97, rue Victor Hugo, F-92700 Colombes (FR). GALLI, Frédéric [FR/FR]; 6, avenue de Rueil, F-92420 Vaucresson (FR). JEUNESSE, Jean [FR/FR]; 14, avenue Jules Vallès, F-94500 Champigny sur Marne (FR). EVEN, Luc [FR/FR]; 77, rue Lecourbe, F-75015 Paris (FR).

(74) Mandataire: LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

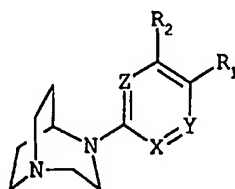
(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THERAPEUTIC APPLICATION

(54) Titre: DERIVES DE 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(1)

## (57) Abstract

The invention concerns compounds of general formula (I) wherein one of the symbols X, Y and Z represents a nitrogen atom, another represents a group of formula C-R<sub>3</sub> and the third represents a nitrogen atom or a group of formula C-R<sub>4</sub>; R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> represent each, independently of each other, a hydrogen or a halogen atom or a trifluoromethyl, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy group; R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> represent each, independently of each other, a hydrogen or halogen atom or a trifluoromethyl, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, or phenyl group optionally substituted. The invention is applicable in therapy.

## (57) Abrégé

Composés de formule générale (I) dans laquelle l'un des symboles X, Y et Z représente un atome d'azote, un autre représente un groupe de formule C-R<sub>3</sub> et le troisième représente un atome d'azote ou un groupe de formule C-R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, ou phényle éventuellement substitué. Application thérapeutique.

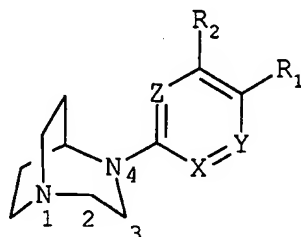
# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	PT	Portugal		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SD	Soudan		
DK	Danemark	LR	Libéria	SE	Suède		
EE	Estonie			SG	Singapour		

Dérivés de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de la présente invention répondent à la  
5 formule générale (I)



(I)

10

dans laquelle

l'un des symboles X, Y et Z représente un atome d'azote, un autre représente un groupe de formule C-R<sub>3</sub> et le troisième représente un atome d'azote ou un groupe de formule C-R<sub>4</sub>,

15 R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy,

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de  
20 l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, ou phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, par un ou deux groupes trifluorométhyle, par un groupe cyano, par un groupe nitro, par un groupe hydroxy,  
25 par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, par un groupe acétyle, par un groupe méthylènedioxy, par un groupe trifluorométhoxy, par un groupe méthylthio ou par un groupe phényle.

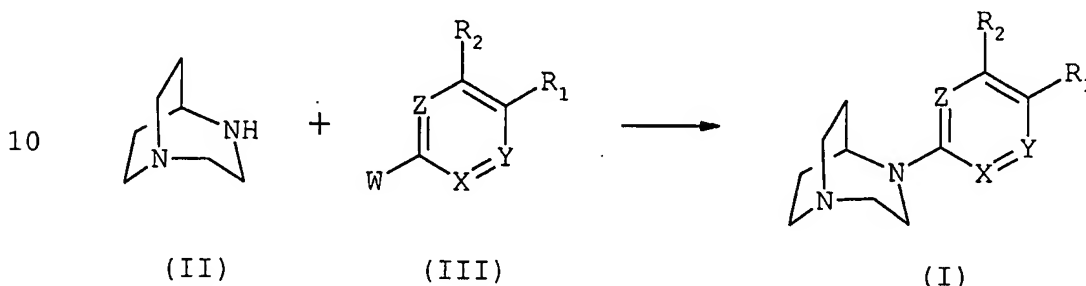
30 Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides.

Les composés préférés sont ceux dans la formule desquels l'hétérocycle contenant X, Y et Z est un groupe pyridin-  
35 3-yle ou pyridazin-3-yle.

Conformément à l'invention, et selon le schéma qui suit, on peut préparer les composés de formule générale (I) en faisant réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, de formule

(II), avec un composé hétérocyclique de formule générale (III), dans laquelle X, Y, Z, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis ci-dessus et W représente un atome d'halogène.

- 5 On peut ainsi effectuer un couplage de Buchwald (*J. Org. Chem.* (1997) **62** 6066-6068) en présence d'un catalyseur au



palladium tel que l'acétate de palladium, le tris(dibenzyl-  
15 idèneacétone)dipalladium(0), etc, d'un ligand de complexa-  
tion tel que la triphénylphosphine, la tributylphosphine ou  
le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle, et d'une  
base, par exemple organique telle que le t-butoxyde de  
sodium, ou minérale telle que le carbonate de césium.

20 Lorsque X ou Z représente un atome d'azote on peut aussi  
effectuer une réaction de substitution nucléophile en  
présence d'une base forte telle que le carbonate de césium  
ou la triéthylamine.

25 Le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane est décrit dans *J. Med. Chem.* (1993) **36** 2311-2320.

Pour certains composés, les substituents R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub> ne  
30 sont pas présents dans le composé de départ de formule  
générale (III); selon leur nature, ces substituents  
peuvent être introduits sur le composé final de formule  
générale (I). Ainsi, par exemple des composés de formule  
générale (I) dans lesquelles R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub> représentent des  
35 groupements aryles peuvent être préparés à partir des  
composés correspondants, dans la formule desquels R<sub>1</sub> et/ou  
R<sub>2</sub> représentent des atomes de brome ou d'iode selon toutes  
méthodes connues, telles qu'un couplage Suzuki en présence  
d'un acide boronique et d'un catalyseur au palladium, par

exemple le tétrakistriphénylphosphine palladium.

Les composés de formule générale (III) sont disponibles  
dans le commerce ou sont accessibles par des méthodes  
5 décrites dans la littérature.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de  
quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémen-  
taires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les  
10 structures des composés obtenus.

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des  
exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau  
1 donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du  
15 mot, et le tiret "\_" ne sert que pour la coupure en fin de  
ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne  
doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°1).

20 Bromhydrate de 4-pyridin-3-yl-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane  
(2:1).

Dans un ballon tricol de 100 ml on place 1,0 g (7,92  
mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 5,0 g (31,7  
25 mmoles) de 3-bromopyridine, 88,9 mg (0,396 mmole) d'acétate  
de palladium(II), 247 mg (0,396 mmole) de 2,2'-bis(diphé-  
nylphosphino)-1,1'-binaphtyle et 3,61 g (11,1 mmoles) de  
carbonate de césium en suspension dans 50 ml de tétrahydro-  
furane, et on chauffe le mélange au reflux pendant 72 h.

30 On le laisse refroidir, on le filtre, on évapore le filtrat  
sous pression réduite et on purifie le résidu par chromato-  
graphie sur colonne de gel de silice en éluant avec un  
mélange 95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et ammoniacque.

On obtient 0,83 g d'une huile orangée qu'on met en suspen-  
35 sion dans 15 ml d'éthanol et on ajoute 1,45 ml d'une  
solution d'acide bromhydrique à 37% dans l'acide acétique.  
On isole finalement 1,02 g de dibromhydrate.

Point de fusion : 295-305°C.

Exemple 2 (Composé N°6).

Bromhydrate de 4-(6-chloropyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo-[3.2.2]nonane (2:1).

- 5 Dans un ballon tricol de 50 ml on introduit 0,88 g (7,0 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane et 0,52 g (3,5 mmoles) de 3,6-dichloropyridazine dans 25 ml de toluène, et on chauffe la solution au reflux pendant 24 h.
- On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le
- 10 résidu avec un mélange 90/10 de dichlorométhane et de méthanol contenant quelques gouttes d'ammoniaque, et on élue la solution sur gel de silice avec le même mélange de solvants.
- On obtient 0,58 g de composé sous forme de base, qu'on
- 15 transforme en dibromhydrate par addition d'une solution d'acide bromhydrique à 37% dans l'acide acétique.
- Après recristallisation dans un mélange 50/50 de propan-2-ol et de méthanol on isole finalement 0,7 g de dibromhydrate.
- 20 Point de fusion : 291-293°C.

Exemple 3 (Composé N°8).

Bromhydrate de 4-(6-phénylpyridin-3-yl)-1,4-diazabicyclo-[3.2.2 ]nonane (2:1).

- 25
- 3.1. 3-Bromo-6-phénylpyridine.
- Dans un ballon tricol de 250 ml on introduit 10 g (42,2 mmoles) de 2,5-dibromopyridine, 5,2 g (42,2 mmoles) d'acide phénylboronique et 30 ml de benzène, on ajoute 1,5 g (1,3
- 30 mmole) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium, 30 ml de benzène et 30 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 2M et 1,4 ml d'éthanol et on chauffe le mélange à reflux pendant 17 h.
- On refroidit le milieu réactionnel, on le filtre, on
- 35 décante la phase organique, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 70/30 d'heptane et de dichlorométhane.
- On obtient 8,6 g de produit brut que l'on recristallise

dans 7 ml d'éthanol. On obtient ainsi 5,6 g de produit pur sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 69-72°C.

5 3.2 Bromhydrate de 4-(6-phénylpyridin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane (2:1).

Dans un ballon tricol on charge, sous atmosphère d'azote, 0,631 g (5 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 1,4 g (6 mmoles) de 3-bromo-6-phénylpyridine, 2,28 g (7 mmoles) de carbonate de césium, 45 mg (0,2 mmole) d'acétate de palladium(II) et 125 mg (0,2 mmole) de 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle en suspension dans 40 ml de tétrahydrofurane, et on porte le mélange à reflux pendant 48 h.

15 On refroidit le milieu réactionnel, on le filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 96/4/0,4 de chloroforme, méthanol et ammoniacal. On obtient 0,47 g de produit brut que l'on reprend dans de l'éther. On élimine un insoluble par filtration et on concentre le filtrat sous pression réduite pour obtenir 0,42 g de produit.

On le met en suspension dans 10 ml d'éthanol et on traite la solution obtenue avec 0,6 ml d'une solution d'acide bromhydrique dans l'acide acétique à 5M. Après 1 h on recueille le précipité, on le rince à l'éthanol, puis à l'éther. On obtient ainsi 0,519 g de produit sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 290-297 °C.

30

Exemple 4 (Composé N°9).

Bromhydrate de 4-(5-bromopyridin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane (2:1).

35 Dans un ballon tricol de 250 ml, on ajoute à une suspension de 71 mg (0,32 mmole) d'acétate de palladium(II), 3,6 g (11,09 mmoles) de carbonate de césium et 0,197 mg (0,32 mmole) de 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle dans 45 ml de tétrahydrofurane, une solution contenant 1,0 g

(7,92 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane et 2,82 g (11,89 mmoles) de 3,5-dibromopyridine dans 20 ml de tétrahydrofurane. On chauffe le milieu réactionnel pendant 22 h.

- 5 On refroidit la suspension et on dilue avec 65 ml de chloroforme. On élimine un précipité par filtration et on concentre le filtrat sous pression réduite pour obtenir 4,4 g de solide brun foncé. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange
- 10 95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et ammoniac. On obtient 1,25 g de produit pur que l'on dissout dans 10 ml d'éthanol et traite avec 1,6 ml d'une solution d'acide bromhydrique dans l'acide acétique à 5,7 M à 0°C. On obtient 1,79 g de produit que l'on recristallise dans 20 ml d'un mélange
- 15 86/14 d'éthanol/eau. On obtient ainsi 1,14 g de produit sous forme de solide jaune pâle.  
Point de fusion : 266-276 °C.

Exemple 5 (Composé N°10).

- 20 4-(5-Phénylpyridin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane.

On introduit 0,87 g (3,1 mmoles) de 4-(5-bromopyridin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane dans un ballon tricol de 50 ml, on ajoute 0,39 g (3,15 mmole) d'acide phénylboronique, 0,11 g (0,095 mmole) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium, 3,3 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 2 M, 6,5 ml de benzène et 0,15 ml d'éthanol, et on chauffe à reflux pendant 16 h.

- On refroidit le milieu réactionnel, on dilue avec 90 ml de benzène et on filtre. On sépare la phase organique et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et ammoniac. On obtient 0,80 g d'une huile orange que l'on
- 30 fait cristalliser dans 4 ml d'éther de pétrole. On obtient ainsi 0,617 g de produit sous forme de solide blanc cassé.  
Point de fusion : 85-88 °C.
- 35



Exemple 6 (Composé N°7).

4-(6-Chloropyrazin-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane.

- Dans un ballon tricol de 25 ml on introduit 0,30 g (2,0  
5 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 0,30 g (2,0  
mmoles) de 2,6-dichloropyrazine, 3 ml d'une solution  
aqueuse de soude à 50% et 64,4 mg (0,2 mmole) de bromure de  
tétrabutylammonium dans 3 ml de toluène et on chauffe le  
milieu réactionnel à 60 °C pendant 4 h.
- 10 On ajoute 0,30 g (2,0 mmoles) de 2,6-dichloropyrazine et  
64,4 mg (0,2 mmole) de bromure de tétrabutylammonium et on  
continue de chauffer pendant 18 h.
- On sépare la phase organique, on ajoute de l'eau et on  
extraît le mélange au chloroforme. On évapore le solvant  
15 sous pression réduite et on purifie le résidu obtenu par  
chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec  
un mélange 95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et ammoniac  
et on fait cristalliser le produit obtenu dans 1,5 ml  
d'éther diisopropylique.
- 20 On obtient 0,17 g de produit.  
Point de fusion : 80°C.

Exemple 7 (Composé N°12).

- Bromhydrate de 4-(6-phénylpyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo-  
25 [3.2.2]nonane (2:1).

- Dans un ballon tricol de 25 ml on introduit 0,477 g (2,0  
mmoles) de 4-(6-chloropyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo-  
[3.2.2]nonane, 0,293 g (2,4 mmoles) d'acide phénylboro-  
30 nique, 69 mg (0,06 mmole) de tétrakis(triphénylphospino)-  
palladium, 2 ml d'une solution aqueuse de carbonate de  
sodium 2M et 0,1 ml d'éthanol, et on chauffe le milieu  
réactionnel à reflux pendant 17 h.
- On décante la phase organique, on la lave à l'eau, on  
35 l'évapore sous pression réduite et on purifie le résidu par  
chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange  
95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et ammoniac.
- On obtient 0,49 g de produit sous forme d'huile que l'on  
reprend dans 5 ml d'éthanol et que l'on traite avec 0,7 ml

d'une solution d'acide bromhydrique dans l'acide acétique 5M. On filtre le précipité, on le rince à l'éthanol puis à l'éther.

On obtient ainsi 0,551 g de solide blanc.

5 Point de fusion : 295-298°C.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

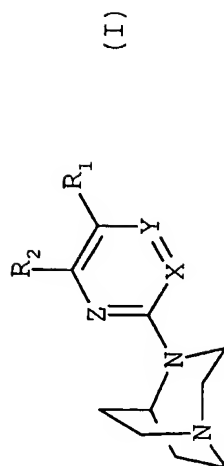
10

Dans la colonne "R<sub>1</sub>", "3,4-OCH<sub>2</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>" désigne un groupe 3,4-méthylènedioxyphényle, ou 1,3-benzodioxol-5-yle et "4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>" désigne un groupe biphényl-4-yle.

15 Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, "HBr" désigne un bromhydrate et "HCl" désigne un chlorhydrate ; le rapport molaire acide:base est indiqué en regard.

Dans la colonne "F (°C)", "(d)" désigne un point de fusion avec décomposition.

Tableau



N°	X	Y	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Sel	F (°C)
1	CH	N	CH	H	H	HBr 2:1	295-305
2	CH	N	CH	Cl	H	HBr 2:1	264-265
3	N	CH	CCl	H	H	HCl 2:1	300-303
4	CH	N	N	H	H	HBr 2:1	293-297
5	CCl	N	N	H	H	HBr 1:1	279-280
6	N	N	CH	Cl	H	HBr 2:1	291-293
7	CH	N	N	H	Cl	-	80
8	CH	N	CH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	HBr 2:1	290-297
9	CH	N	CH	H	Br	HBr 2:1	266-276
10	CH	N	CH	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	85-88
11	CH	N	CH	CH <sub>3</sub> O	H	HBr 2:1	170-172

N°	X	Y	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Sel	F (°C)
12	N	N	CH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	HBr 2:1	295-298
13	N	N	CH	3,4-OCH <sub>2</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	HBr 2:1	296 (d)
14	N	N	CH	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	HBr 2:1	241-245
15	N	N	CH	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	HBr 2:1	243 (d)
16	N	N	CH	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	HBr 2:1	310 (d)
17	N	N	CH	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	HBr 2:1	234
18	N	N	CH	4-CF <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	HBr 2:1	110 (d)
19	N	N	CH	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	HBr 2:1	200-202
20	N	N	CH	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	HBr 2:1	285 (d)
21	N	N	CH	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	HBr 2:1	305-313 (d)
22	N	N	CH	H	H	HBr 2:1	317 (d)
23	N	N	CH	3-CH <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	HBr 2:1	281 (d)
24	CH	N	CH	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	HBr 2:1	284-292
25	CH	N	CH	4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	HBr 2:1	246-251
26	CH	N	CH	H	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HBr 2:1	315
27	CH	N	CH	H	3,4-OCH <sub>2</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	HBr 2:1	280
28	CH	N	CH	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HBr 2:1	325
29	CH	N	CH	H	3-CH <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HBr 2:1	326
30	CH	N	CH	H	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HBr 2:1	298

N°	X	Y	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Sel	F (°C)
31	CH	N	CH	H	3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HBr 2:1	288
32	CH	N	CH	H	2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HBr 2:1	293
33	CH	N	CH	H	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HBr 2:1	320
34	CH	N	CH	H	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HBr 2:1	277-278
35	CH	N	CH	H	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HBr 2:1	294
36	CH	N	CH	H	2-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HBr 2:1	320
37	CH	N	CH	H	4-CF <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HBr 2:1	325
38	CH	N	CH	H	4-CH <sub>3</sub> S-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HBr 2:1	315

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais qui ont mis en évidence leurs propriétés thérapeutiques.

Ainsi ils ont été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis  
5 des récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité  $\alpha_4\beta_2$   
selon les méthodes décrites par Anderson et Arneric, *Eur. J. Pharmacol* (1994) **253** 261, et par Hall et coll., *Brain Res.* (1993) **600** 127.

On décapite des rats mâles Sprague Dawley de 150 à 200 g et  
10 on prélève rapidement la totalité du cerveau, on  
l'homogénéise dans 15 volumes d'une solution de sucrose à  
0,32 M à 4°C puis on le centrifuge à 1000 g pendant 10 min.  
On élimine le culot, et on centrifuge le surnageant à  
20000 g pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on  
15 l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15  
volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à  
8000 g pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge  
le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 g  
pendant 20 min, on récupère le culot, on le remet en  
20 suspension dans 15 ml d'eau bidistillée à 4°C et on le  
centrifuge encore une fois à 40000 g avant de le conserver  
à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et  
on le met en suspension dans 3 volumes de tampon. On fait  
25 incubé 150 µl de cette suspension membranaire à 4°C  
pendant 120 min en présence de 100 µl de [<sup>3</sup>H]cytisine 1 nM  
dans un volume final de 500 µl de tampon, en présence ou en  
absence de composé à tester. On arrête la réaction par  
filtration sur des filtres Whatman GF/B™ préalablement  
30 traités avec de la polyéthylèneimine, on rince les filtres  
avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la  
radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie  
liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence  
de (-)-nicotine à 10 µM ; la liaison non spécifique  
35 représente 75 à 85% de la liaison totale récupérée sur le  
filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on  
détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison  
spécifique de [<sup>3</sup>H]cytisine, puis on calcule la CI<sub>50</sub>, concen-  
tration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les  $CI_{50}$  des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,001 et 0,013  $\mu M$ .

Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité  $\alpha 7$ , selon les méthodes décrites par Marks et Collins, *J.Pharmacol.Exp.Ther.* (1982) **22** 564 et Marks et al., *Mol. Pharmacol.* (1986) **30** 427.

On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à 1000 g pendant 10 min. On élimine le culot, et on centrifuge le surnageant à 8000 g pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 g pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 g pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 g pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150  $\mu l$  de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50  $\mu l$  de [ $^3H$ ] $\alpha$ -bungarotoxine 1 nM dans un volume final de 250  $\mu l$  de tampon HEPES 20 mM, polyéthylèneimine 0,05%. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 heures avec de la polyéthylèneimine à 0,5%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de  $\alpha$ -bungarotoxine à 1  $\mu M$  final ; la liaison non spécifique représente environ 60% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on

détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [ $^3\text{H}$ ] $\alpha$ -bungarotoxine, puis on calcule la  $\text{CI}_{50}$ , concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

- 5 Les  $\text{CI}_{50}$  des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,002 et 0,75  $\mu\text{M}$ .

Les composés de l'invention ont également été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiques  
10 périphérique de type ganglionnaire selon la méthode décrite par Houghtling et al., *Mol. Pharmacol.* (1995) **48** 280-287.

La capacité d'un composé à déplacer la [ $^3\text{H}$ ]-epibatidine des membranes de glandes surrénales de boeuf mesure son affinité pour ce récepteur.

- 15 On décongèle des glandes surrénales de boeuf conservées à  $-80^\circ\text{C}$ , et on les homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron<sup>TM</sup> dans 20 volumes de tampon Tris-HCl 50 mM à pH 7,4 à  $4^\circ\text{C}$ , puis on les centrifuge à 35000 g pendant 10 min. On élimine le surnageant et on remet le culot en suspension dans 30  
20 volumes de tampon Tris-HCl 50 mM à  $4^\circ\text{C}$  et on réhomogénéise avant de recentrifuger à 35000 g pendant 10 min. On reprend le dernier culot dans 10 volumes de tampon Tris-HCl à  $4^\circ\text{C}$ . On fait incuber 100  $\mu\text{l}$  de membrane soit 10 mg de tissu frais à  $24^\circ\text{C}$  pendant 3 h en présence de 50  $\mu\text{l}$  de  
25 [ $^3\text{H}$ ]-epibatidine 0,66 nM final dans un volume final de 250  $\mu\text{l}$  de tampon, en présence ou en absence de composé à tester. On arrête la réaction par dilution des échantillons avec du tampon Tris-HCl 50  $\mu\text{M}$  pH 7,4 à  $4^\circ\text{C}$  puis on filtre sur de filtres Whatman GF/C<sup>TM</sup> préalablement traités pendant  
30 3 heures avec de la polyéthylèneimine à 0,5%. On rince les filtres 2 fois par 5 ml de tampon et on mesure la radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de (-)nicotine 2 mM final ; la liaison non spécifique  
35 représente 30 à 40% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [ $^3\text{H}$ ]-epibatidine, puis on calcule la  $\text{CI}_{50}$ , concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison



spécifique.

Les  $CI_{50}$  des composés de l'invention se situent entre 0,06 et 20  $\mu M$ .

- 5 Les résultats des essais qui précèdent montrent que certains composés de l'invention sont des ligands sélectifs pour les sous-unités  $\alpha_4\beta_2$ ,  $\alpha_7$  ou  $\alpha_3$  du récepteur nicotinique et que d'autres sont mixtes  $\alpha_4\beta_2$  et  $\alpha_7$ ,  $\alpha_4\beta_2$  et  $\alpha_3$ , ou  $\alpha_7$  et  $\alpha_3$ .
- 10 Enfin les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais qui ont mis en évidence leurs propriétés analgésiques. Ainsi ils ont été étudiés dans le modèle de la plaque chauffante, selon la méthode de Eddy et Leimbach,
- 15 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1953) **107** 385-393 dans le but de rechercher et quantifier un éventuel effet analgésique. Des souris de 20 à 30 g sont soumises à un stimulus thermique par contact des pattes avec une plaque maintenue à la
- 20 température constante de 57,5°C par un bain-marie thermostaté. On mesure le temps de réaction à la douleur qui se manifeste par un lèchage de pattes ou un saut. Ainsi, après le délai de prétraitement effectué par voie sous-cutanée ou orale (chaque lot étant constitué de huit animaux pour un même prétraitement), les souris sont
- 25 déposées individuellement sur la plaque et le temps de réaction à la douleur est mesuré. L'animal est retiré de la plaque immédiatement après la manifestation de la douleur. Le temps maximum d'exposition au stimulus est de 30 secondes.
- 30 On exprime pour chaque lot le temps moyen de réaction accompagné de l'erreur standard à la moyenne (e.s.m). Une analyse de variance non paramétrique (Kruskal-Wallis), est effectuée sur l'ensemble du lot. Un test de Wilcoxon permet la comparaison de chaque lot traité au lot témoin. Les
- 35 différences sont considérées comme statistiquement significatives au seuil 5%.
- Ce temps de réaction est significativement augmenté par les analgésiques principalement à effets centraux.
- Les composés de l'invention montrent une activité dans ce

test aux doses comprises entre 0,3 et 30 mg/kg par voie intrapéritonéale ou orale.

- Les résultats des divers essais suggèrent l'utilisation des
- 5 composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central ou du système gastro-intestinal.
- 10 Au niveau du système nerveux central ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome
- 15 Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires (multi-infarct dementia, MID) et au déficit de l'attention/hyperactivité (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD).
- 20 Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.
- 25 Les composés de l'invention peuvent également constituer un traitement curatif ou symptomatique des accidents et traumatismes crâniens ou médullaires, des accidents vasculaires cérébraux et des épisodes hypoxiques cérébraux, ainsi que des autres maladies neurodégénératives aiguës ou
- 30 chroniques.
- Ils peuvent être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique, comportements compulsifs et obsessionnels.
- Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac,
- 35 à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzo-diazépines.
- Enfin ils peuvent être utiles pour le traitement de la douleur aiguë et neuropathique.

Au niveau du système gastro-intestinal les composés de l'invention pourraient être utiles dans le traitement de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du syndrome du côlon irritable et de l'obésité.

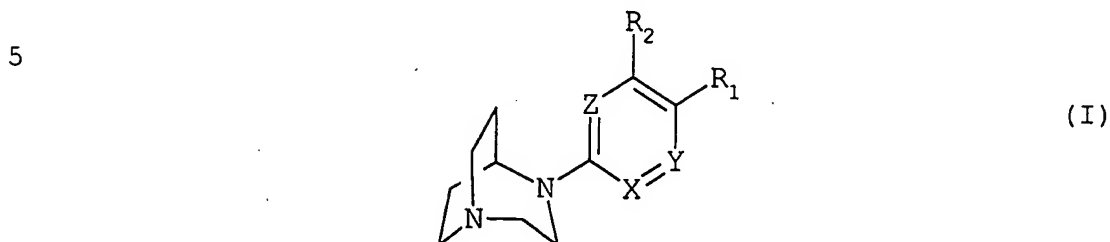
5

A cet effet les composés de l'invention peuvent être présentés sous toutes formes de compositions appropriées à l'administration entérale, parentérale ou transdermique, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables telles que sirops ou ampoules, timbres transdermiques ("patch"), etc, associés à des excipients convenables, et dosés pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg/kg.

10

## Revendications.

1. Composé répondant à la formule générale (I)



10 dans laquelle

l'un des symboles X, Y et Z représente un atome d'azote, un autre représente un groupe de formule C-R<sub>3</sub> et le troisième représente un atome d'azote ou un groupe de formule C-R<sub>4</sub>,

15 R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy,

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de

l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe

20 trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, ou phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, par un ou deux groupes trifluorométhyle, par un groupe cyano, par un groupe nitro, par un groupe hydroxy, par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, par

25 un groupe acétyle, par un groupe méthylènedioxy, par un groupe trifluorométhoxy, par un groupe méthylthio ou par un groupe phényle,

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

30 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hétérocycle contenant X, Y et Z est un groupe pyridin-3-yle.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  
35 l'hétérocycle contenant X, Y et Z est un groupe pyridazin-3-yle.

4. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon la revendication 1.

5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1, associé à un excipient.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No.

PCT/FR 99/02975

### A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/08 A61K31/551 //(C07D471/08.243:00.221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

### C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 December 1995 (1995-12-26) the whole document	1-5
A	EP 0 400 661 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 5 December 1990 (1990-12-05) claims	1-5
A	WO 96 30372 A (JAPAN TOBACCO INC ;KOBAYASHI KOJI (JP); ORITA KAZUHIRO (JP); HAMAD) 3 October 1996 (1996-10-03) abstract	1-5
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

**Y** Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T"** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X"** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y"** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "A"** document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**15 February 2000**

Date of mailing of the international search report

02/03/2000

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3018

**Authorized officer**

**Chouly, J**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No

PCT/FR 99/02975

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>B.R. DE COSTA ET AL.: "Synthesis and evaluation of conformationally restricted N-'2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl!-N-methyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethylamines at sigma receptors"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 36, no. 16, 6 August 1993 (1993-08-06), pages 2311-2320, XP002130550 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 cited in the application the whole document</p> <p>-----</p>	1-5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Intern. Application No

PCT/FR 99/02975

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5478939	A	26-12-1995	NONE	
EP 0400661	A	05-12-1990	US 4994460 A CA 2017596 A JP 3047172 A	19-02-1991 01-12-1990 28-02-1991
WO 9630372	A	03-10-1996	AU 5014396 A JP 2668670 B JP 8325267 A	16-10-1996 27-10-1997 10-12-1996



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 99/02975

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D471/08 A61K31/551 //(C07D471/08,243:00,221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 décembre 1995 (1995-12-26) le document en entier	1-5
A	EP 0 400 661 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 5 décembre 1990 (1990-12-05) revendications	1-5
A	WO 96 30372 A (JAPAN TOBACCO INC ;KOBAYASHI KOJI (JP); ORITA KAZUHIRO (JP); HAMAD) 3 octobre 1996 (1996-10-03) * résumé *	1-5
	--- -/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "S" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 février 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/03/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 99/02975

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>B.R. DE COSTA ET AL.: "Synthesis and evaluation of conformationally restricted N-2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl-N-methyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethylamines at sigma receptors"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 36, no. 16, 6 août 1993 (1993-08-06), pages 2311-2320, XP002130550 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 cité dans la demande le document en entier</p>	1-5

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dém. Internationale No

PCT/FR 99/02975

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5478939	A	26-12-1995	AUCUN	
EP 0400661	A	05-12-1990	US 4994460 A	19-02-1991
			CA 2017596 A	01-12-1990
			JP 3047172 A	28-02-1991
WO 9630372	A	03-10-1996	AU 5014396 A	16-10-1996
			JP 2668670 B	27-10-1997
			JP 8325267 A	10-12-1996